

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-500150

(P2001-500150A)

(43) 公表日 平成13年1月9日(2001.1.9)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I                        | テマコード* (参考) |
|---------------------------|------|----------------------------|-------------|
| A 6 1 K 31/439            |      | A 6 1 K 31/439             |             |
| 9/22                      |      | 9/22                       |             |
| 47/10                     |      | 47/10                      |             |
| 47/38                     |      | 47/38                      |             |
| A 6 1 P 25/28             |      | A 6 1 P 25/28              |             |
|                           |      | 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁) |             |

(21) 出願番号 特願平10-513352  
(86) (22) 出願日 平成9年9月8日(1997.9.8)  
(85) 翻訳文提出日 平成11年3月12日(1999.3.12)  
(86) 国際出願番号 P C T / G B 9 7 / 0 2 4 1 8  
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 1 0 7 6 2  
(87) 国際公開日 平成10年3月19日(1998.3.19)  
(31) 優先権主張番号 9 6 1 9 0 7 4 . 9  
(32) 優先日 平成8年9月12日(1996.9.12)  
(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 スミスクライン・ピーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニー  
イギリス国ミドルセックス・ティードブリュ8・9イービー、ブレンフォード、ニュー・ホライズンズ・コート  
(71) 出願人 スミスクライン・ピーチャム・コーポレイション  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406-0939、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード709番  
(74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 [R-(Z)]- $\alpha$ -(メトキシイミノ)- $\alpha$ -(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)アセトニトリル塩酸塩の制御放出投与形態

(57) 【要約】

アセトニトリル化合物の制御放出処方ならびにある種の疾患の治療および/または予防におけるその使用。

## 【特許請求の範囲】

1. [R-(Z)]- $\alpha$ -(メトキシイミノ)- $\alpha$ -(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)アセトニトリル-水和物(化合物X)、その親遊離塩基またはいずれか他のその医薬上許容される塩を含有する制御放出経口投与形態。

2. 5-75  $\mu$ g(遊離塩基として算定)の化合物Xの即放性錠剤を1日2回慣用的に経口投与した後に得られる曲線下面積と同様のインビボ血漿プロファイル曲線下面積が得られるように選択されるインビトロ放出プロファイルを提供する請求項1記載の投与形態。

3. 4時間で25-70%の、8時間で70-100%のインビトロ放出プロファイルを提供する請求項1または2記載の投与形態。

4. ワックスマトリックス、膨潤可能なおよび/もしくはゲル化可能なマトリックス、放出制御重合体もしくはワックスで被覆した錠剤、およびマトリックスを有するか放出制御重合体もしくはワックスで被覆し、ついでカプセル、圧縮錠剤または懸濁液に処方したベレット、顆粒またはビーズから選択される請求項1~3のいずれかに記載の投与形態。

5. アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、ポリメチルメタクリレート、メタクリレート/ジビニルベンゼン共重合体、カルボキシメチルアミド、ポリオキシアルキレングリコール、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシメチルセルロースから選択される膨潤可能なおよび/またはゲル化可能なマトリックスを含んでなる請求項1~4のいずれかに記載の投与形態。

6. マトリックスが、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、架橋ポリビニルピロリドンおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムから選択される請求項5記載の投与形態。

。

7. アルキルセルロースおよびメタクリル酸誘導体から選択される疎水性放出制御重合体コーティングで被覆されたヒドロゲルマトリックス錠剤を含む請求項5または6記載の投与形態。

8. 重合体マトリックスが錠剤の10-50重量%を構成し、疎水性放出制御重合体が4-10重量%を構成する請求項7記載の投与形態。

9. 以下の組成 (mg/錠剤) :

|                                      |              |
|--------------------------------------|--------------|
| 化合物X                                 | 0.005-0.1pfb |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース                    |              |
| E4MCR                                | 75.0         |
| クエン酸二水素ナトリウム                         | 0-3.00       |
| ラクトース (Fast Flo)                     | 70.38-73.38  |
| ステアリン酸マグネシウム                         | 1.50         |
| オパドライ (登録商標) ホワイト<br>(Opadry® White) | 2.25         |

の錠剤を、10%固体濃度のオパドライ (登録商標) クリアー (Opadry® Clear) (YS-1-7006) の精製水中溶液でシールコーティングし、エチルセルロース (Surelease®) を含有する60%w/w分散液 (固体分25%) で10%重量増まで重合体被覆し、核錠剤を形成し、オパドライ (登録商標) クリアーシールコーティング溶液で被覆し、エチルセルロース (Surelease®) 含有の60%w/w分散液 (固体分25%) で4%重量増まで重合体被覆してなる請求項7または8記載の投与形態。

10. 放出制御重合体で被覆した薬物積層ビーズ単独か、または放出制御重合体で被覆していない薬物積層ビーズ (即放性ビーズ) を組み合わせて含み、不活性賦形剤および/または遅延剤および/または1またはそれ以上の結合剤を含んでいてもよい請求項1ないし4のいずれかに記載の投与形態。

11. 積層ビーズをフィルム形成重合体でシールコーティングする請求項10記載の投与形態。

12. 放出制御重合体コーティングが、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびメタクリル酸誘導体から選択される請求項10または11記載の投与形態。

13. 重合体 (複数でも可) が投与形態全体の10ないし30重量%を構成す

る請求項10～12のいずれかに記載の投与形態。

14. 16-20, 20-25または25-30メッシュの大きさのノンパレイユ糖ビーズを、以下の組成(%w/w) :

|                 |               |
|-----------------|---------------|
| 化合物X            | 0.003-0.06pfb |
| オパドライ(登録商標)クリアー | 3             |
| クエン酸二水素ナトリウム    | 0-1.5         |

の薬物水層溶液で、ビーズ200mg当たり100 $\mu$ g(遊離塩基として算定)の薬物負荷まで被覆し、10%固体濃度のオパドライ(登録商標)クリアー(YS-1-7006)の精製水中溶液で3%重量増にまでシールコーティングし、そのビーズの一部をさらにエチルセルロース(Surelease®)を含有する60%w/w分散液(固体分25%)で10-25%重量増まで重合体被覆し、ついで上記したシールコーティング剤で2%重量増までシールコーティングしてなるカプセル形態の請求項10記載の投与形態。

15. 哺乳動物におけるアルツハイマー病を含む痴呆症の治療および/または予防方法であって、有効量の請求項1に記載の制御放出経口投与形態をそれを必要とする対象に投与することからなる方法。

16. アルツハイマー病を患っているかまたはアルツハイマー病を発病する危険性のある患者において非アミロイド形成経路に沿ってアミロイド前駆体タンパク質のプロセッシングを亢進する方法であって、有効量の請求項1に記載の制御放出経口投与形態をそれを必要とする対象に投与することからなる方法。

17. 哺乳動物におけるアルツハイマー病を含む痴呆症を治療および/または予防するための医薬品の製造における請求項1に記載の制御放出経口投与形態の使用。

18. アルツハイマー病を患っているかまたはアルツハイマー病を発病する危険性のある患者において非アミロイド形成経路に沿ってアミロイド前駆体タンパク質のプロセッシングを亢進する医薬の製造における、請求項1に記載の制御放出経口投与形態の使用。

19. 哺乳動物におけるアルツハイマー病を含む痴呆症を治療および/または

予防するための医薬組成物であって、請求項1に記載の制御放出経口投与形態を含んでなる組成物。

20. アルツハイマー病を患っているかまたはアルツハイマー病を発病する危険性のある患者において非アミロイド形成経路に沿ってアミロイド前駆体タンパク質のプロセッシングを亢進するための医薬組成物であって、請求項1に記載の制御放出経口投与形態を含んでなる組成物。

21. 胃腸管における放出が摂取後の最初の8ないし12時間に優勢的に生じる前記したいずれかの請求項に記載の投与形態、方法、使用または組成物。

22. [R-(Z)]- $\alpha$ -(メトキシイミノ)- $\alpha$ -(1-アザビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)アセトニトリル塩酸塩を含有する前記したいずれかの請求項に記載の投与形態、方法、使用または組成物。

23. 5  $\mu$ gの化合物X（遊離塩基として算定）を含有する請求項1～22のいずれかに記載の投与形態、方法、使用または組成物。

24. 12.5  $\mu$ gの化合物X（遊離塩基として算定）を含有する請求項1～22のいずれかに記載の投与形態、方法、使用または組成物。

25. 25  $\mu$ gの化合物X（遊離塩基として算定）を含有する請求項1～22のいずれかに記載の投与形態、方法、使用または組成物。

26. 50  $\mu$ gの化合物X（遊離塩基として算定）を含有する請求項1～22のいずれかに記載の投与形態、方法、使用または組成物。

27. 75  $\mu$ gの化合物X（遊離塩基として算定）を含有する請求項1～22のいずれかに記載の投与形態、方法、使用または組成物。

28. 100  $\mu$ gの化合物X（遊離塩基として算定）を含有する請求項1～22のいずれかに記載の投与形態、方法、使用または組成物。

## 【発明の詳細な説明】

[R-(Z)]- $\alpha$ -(メトキシイミノ)- $\alpha$ -(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル  
 )アセトニトリル塩酸塩の制御放出投与形態

本発明は新規処方ならびにある種の疾患の治療および／または予防における使用に関する。

[R-(Z)]- $\alpha$ -(メトキシイミノ)- $\alpha$ -(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)アセトニトリル塩酸塩（化合物X）およびその製造方法が、EP-A-0392803、WO95/31456およびWO93/17018に開示されている。該化合物は中枢神経系内のムスカリンレセプターでの作用を介してアセチルコリン機能を強化する。従って、哺乳動物における痴呆症の治療および／または予防に使用できる可能性がある。

WO96/12486は、アルツハイマー病を患っている、またはアルツハイマー病を発病する危険性のある患者において、非アミロイド形成経路に沿ってアミロイド前駆体タンパク質のプロセッシングを亢進する医薬品の製造における化合物Xの使用を開示する。

化合物Xの即放性嚥下用錠剤および経口用液剤の処方は、共に、化合物の循環系への迅速な吸収をもたらす、最適な効能を得るには1日2回の投与が必要とされる。

この度、意外にも、放出が制御されて数時間にわたって起こるように、水溶解性が非常に高く、極めて低用量で活性である化合物Xを処方することが可能であることが見出された。かかる処方では投与は1日1回だけで足り、記憶が乏しいことで特徴付けられる患者集団の承諾が改善される可能性があり、偶発的な過量投与の副作用も軽減できる。

従って、本発明は、化合物X、その親遊離塩基またはいずれか他のその医薬上許容される塩を含有する制御放出経口投与形態を提供する。

制御放出は、投与形態からの活性物質の放出を修飾し、慣用的な嚥下錠またはカプセルのごとき即放性の製品からの放出よりも緩慢な速度で放出させる任意の製剤技術を意味する。

制御放出は、投与形態からの活性物質の放出を修飾し、慣用的な即放性の製品からの放出よりも遅い時間に放出させる遅延放出も包含する。その後の遅延放出処方からの活性物質の放出もまた、より緩慢な速度で放出するように制御することもできる。

化合物Xを配合するのに適当な制御放出処方の例は：

Sustained Release Medications, Chemical Technology Review No. 177. J.C. Johnson編、Noyes Data Corporation(1980)；

Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications, 第2版, J.R. Robinson, V.H.L. Lee編、Marcel Dekker Inc. New York (1987)；  
に記載されている。

かかる制御放出処方、化合物Xが胃腸管の至る所で放出され、摂取後の最初の8から12時間に放出が優勢的に起こるように処方するのが好ましい。

好ましい処方は、ワックスマトリックス、膨潤可能なおよび／もしくはゲル化可能な重合体もしくはヒドロゲルマトリックス、放出制御重合体もしくはワックスで被覆した錠剤、およびマトリックスを有するかまたは放出制御重合体もしくはワックスで被覆し、ついでカプセル、圧縮錠剤または懸濁液に処方したベレット、顆粒またはビーズを包含する。

マトリックス形成または放出制御コーティングに適したワックスは、非イオン性蜜蝋誘導体、例えば、Gelucire 62/05、50/02または50/13 (Gattefosse)、ベヘン酸グリセリル、他のグリセロールの脂肪酸モノー、ジーまたはトリエステル、例えばPrecirol AT05 (Gattefosse)、微結晶性ワックス、硬化ヒマシ油または硬化植物油、ステアリルアルコールおよびカルナバ蠟のごとき長鎖脂肪族アルコールを包含する。

ヒドロゲルマトリックスまたは膨潤可能なおよび／もしくはゲル化可能な重合体マトリックスの処方に適した物質は、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、ポリメチルメタクリレート、メタクリレート／ジビニルベンゼン共重合体、カルボキシメチルアミド、ポリオキシアルキレングリコール、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシ

メチルセルロースから選択できる。特に膨潤可能な重合性物質は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ポリヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルアミド、メタクリル酸カリウム／ジビニルベンゼン共重合体、ポリメチルメタクリレート、架橋ポリビニルピロリドンおよび高分子量ポリビニルアルコールから選択できる。特にゲル化可能な重合性物質はメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレングリコールおよび非架橋ポリビニルピロリドンから選択できる。特に膨潤可能およびゲル化可能な重合性物質は中粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび中粘度ポリビニルアルコールから選択できる。

放出制御重合体は、前記したようなヒドロゲル重合体、疎水性重合体および腸溶性またはpH依存性重合体を包含する。

疎水性放出制御重合体の被覆剤を形成するのに適した物質は、スリリース (Sulrelease) (Colorcon) またはアクアコート (Aquacoat) (FMC) のごときラテックス懸濁液の形態で用いることができるアルキルセルロース、およびオイドラギット (Eudragit) RS、RL および NE (Rohm) のごときラテックス懸濁液の形態で用いることができるメタクリル酸誘導体を包含する。

腸溶性またはpH依存性重合体コーティングの形成に適した物質は、オイドラギットL および S (Rohm) のごときラテックス懸濁液の形態で用いることができるメタクリル酸誘導体を包含する。

処方の種々の機能層を分離するために、または処方の外面に最終層を設けるために使用するシールコーティング、フィルム層は、スリリース (Colorcon) またはアクアコート (FMC) のごときラテックス懸濁液の形態で用いることができるアルキルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースのごときヒドロキシアルキルセルロース (例えば、オパドライ (Opadry) (Colorcon)) のごときフィルム形成に適した物質を包含する。

処方または放出制御重合体層にクエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチルまたは中鎖トリグリセリドのごとき可塑剤を含有してもよい。



ペレット形成物質はアビスセル (Avicel) (PH101) (FMC) のごとき適当な等級の微結晶性セルロースを包含する。

顆粒はラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウムまたはデンプンなどの慣用的に使用される医薬充填剤または希釈剤から形成できる。

ノンバレイユ種子に積層させるかまたはスプレーすることでビーズを形成してもよい。

制御放出投与形態の他の適当な成分として、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールが挙げられ、これらの物質ならびに医薬用充填剤を用いてマトリックス、ペレット、顆粒またはビーズ中に含有させることにより放出速度を修飾することができる。

処方はまたエチルセルロース、タルク、コロイド状二酸化ケイ素もしくはモノステアリン酸グリセリルのような処方からの放出を遅延させる疎水性賦形剤、および／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロースもしくはポリビニルピロリドンのような、1種もしくはそれ以上の結合剤を含有してもよい。

ラウリル硫酸ナトリウムのごとき湿潤剤、ステアリン酸マグネシウムのごとき滑沢剤およびコロイド状シリカのごとき潤滑剤をも含有できる。

特に好ましい処方、放出制御重合体で被覆した薬物層形成ビーズを単独で、または放出制御重合体で被覆していない薬物積層ビーズ（即放性ビーズ）と組み合わせたものを含んでなる。ノンバレイユビーズ上に薬物を積層する方法では、活性物質、不活性賦形剤、および／またはエチルセルロース、タルク、コロイド性二酸化ケイ素もしくはモノステアリン酸グリセリルのごとき遅延物質、および／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはポリビニルピロリドンのごとき1種もしくはそれ以上の結合剤を含有する溶液または懸濁液で適当な大きさのノンバレイユ糖ビーズを積層できる。コーティングパンまたは流動床乾燥機

のどちらかを用いて所定の速度および温度で活性物質の層形成を行うことができる。積層したビーズをヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、オパドラ

イ)またはオイドラギットL 30D-55 (メタクリル酸共重合体) のごとき適当なフィルム形成重合体でシールコーティングし、次いで好ましくはアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびメタクリル酸誘導体から選択した1種またはそれ以上の適当な放出制御重合体、例えばエチルセルロース、オイドラギットRS、オイドラギットRLまたはメトセル (Methocel) E 4 Mで被覆して、8から12時間にわたって化合物Xを放出し、および/または化合物Xを1回もしくはそれ以上のパルスで放出するビーズを製造できる。シールコーティングしたビーズを即放性投与に用いることができる。次いで制御放出ビーズもしくは制御放出ビーズおよび即放性ビーズの混合物を適当な大きさのカプセルに充填するか、または不活性賦形剤と一緒に物理的パラメーター、例えば形状、大きさ、硬度および崩壊性が適当である錠剤に圧縮することができる。重合体、放出制御および任意のシールコーティング重合体は投与形態の全重量の10から30%にするのが好ましい。通常可塑剤を含有し、少なくとも2重量%にする。結合剤および遅延剤は通常3-10重量%にする。

もう一つ別の特に好ましい処方は膨潤可能および/またはゲル化可能な重合体マトリックス錠剤を含んでなる。重合体マトリックスは、好ましくは、メチルセルロースのごときアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのごときヒドロキシアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、架橋ポリビニルピロリドンならびにカルボキシメチルセルロースナトリウムから選択されるヒドロゲル重合体である。重合体は、典型的には、錠剤の10ないし50重量%を構成する。マトリックス錠剤はエチルセルロース (Surelease (Colorcon)) のごとき疎水性放出制御重合体コーティングでシールして錠剤中のヒドロゲルマトリックスの水和を遅延させることができる。疎水性コーティング重合体は、典型的には、錠剤の4ないし10重量%を構成する。

かかるマトリックス錠剤処方は直接圧縮かまたは湿式顆粒化法により製造できる。コーティングはコーティングパンを用いて実施できる。

他の好ましい処方が米国特許第5 4 2 2 1 2 3号に記載されている。

このように、本発明の特定の態様は、化合物X、その親遊離塩基またはいずれか他のその医薬上許容される塩である活性物質の放出を制御するためのシステムであって、

(a) 有効量の活性物質を含んでなり、所定の幾何学的形態を有するデポジットコアと、

(b) 該デポジットコアに塗布されるサポートプラットフォームとからなり、  
ここで該デポジットコアは、少なくとも、活性物質、および(1) 水または水性液体と接触すると膨潤する重合材およびゲル化可能な重合性物質であって、該膨潤可能な重合性物質の該ゲル化可能な重合性物質に対する比率が1 : 9ないし9 : 1の範囲内にあるもの、および(2) 膨潤特性およびゲル化特性の両方を有する単一の重合性物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質を含有し、

ここで該サポートプラットフォームは、それがデポジットコアの表面を一部覆い、そのデポジットコアの水和により変化が生じ、水性液体中にゆっくりと溶解し、および／またはゆっくりとゲル化するようにデポジットコアに塗布される弾性支持体である、システムを提供する。

(1) の膨潤可能な重合性物質は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ポリヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルデンプン、メタクリル酸カリウム／ジビニルベンゼン共重合体、架橋ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコールから選択できる。(1) のゲル化可能な重合性物質はメチルセルロースおよび非架橋ポリビニルピロリドンから選択できる。

サポートプラットフォームは、ポリヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリヒドロキシプロピルセルロースおよびポリカルボキシメチルセルロースナトリウムのごとき重合体；ポリオキシエチレングリコール、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、フタル酸エチル、フタル酸ブチル、天然グリセリド、合成グリセリドおよび半合成グリセリ

ドのごとき可塑剤；ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロースアラビアガムおよびアルギン酸のごとき結合剤；マンニトール、ラクトース、デンプンおよびコロイド状シリカのごとき親水性物質；および／または硬化ヒマシ油、ステアリン酸マグネシウム、脂肪性物質、ワックス、天然グリセリドおよび合成グリセリドのごとき疎水性物質を有してもよい。該重合体（複数でも可）は、典型的には、サポートプラットフォームの30ないし90重量％、例えば約35ないし40％を構成する。可塑剤は、サポートプラットフォームの少なくとも2重量％、例えば約15ないし20％を構成してもよい。結合剤（複数でも可）、親水性物質（複数でも可）および疎水性物質（複数でも可）は、典型的には、合計してサポートプラットフォームの50重量％、例えば約40ないし50％を構成する。

かかる処方米国特許第5422123号の概説により製造できる。

米国特許第4839177号は本発明の使用に適したさらに別の制御放出処方を開示している。

従って、本発明のさらなる態様は、化合物Xの制御速度放出システムであって

；

a) 有効量の化合物Xを含み、所定の幾何学的形態を有するデポジットコアと

、

b) 該デポジットコアに塗布されるサポートプラットフォームとからなり、

ここでデポジットコアは、活性物質と混合させる、(a) デポジットコアの全重量の5－80重量％の、水または水性液体と接触すると高度に膨潤する重合性物質、およびデポジットコアの全重量の90－100重量％の、ゲル化可能な重合性物質；および(b) 膨潤特性およびゲル化特性の両方を有する単一重合性物質からなる群より選択される少なくとも一つの物質、ならびに適当な圧縮特性および水取込み特性を有する混合物を提供できる他の補助剤を含有し、

ここで該サポートプラットフォームは水性液体に不溶性の重合性物質からなり、該デポジットコアを一部被覆する、システムを提供する。

(a) の膨潤可能な重合性物質は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ポリヒドロキシプロピルメチル

セルロース、カルボキシメチルアミド、メタクリル酸カリウム／ジビニルベンゼン

共重合体、ポリメチルメタクリレート、架橋ポリビニルピロリドンおよび高分子量ポリビニルアルコールから選択できる。(a)のゲル化可能な重合性物質はメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレングリコールおよび非架橋ポリビニルピロリドンから選択できる。(b)の膨潤可能およびゲル化可能な重合性物質は中粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび中粘度ポリビニルアルコールから選択できる。サポートブラットフォームはアクリレート、セルロース、エチルセルロース、酢酸－プロピオン酸セルロース、ポリエチレン、メタクリレート、アクリル酸共重合体および高分子量ポリビニルアルコールから選択される不溶性重合性物質を有していてもよい。

かかる処方米国特許第4839177号の概説にしたがって製造できる。

WO94/06416はまた本発明の使用に適したさらに別の放出制御処方を開示する。

従って、本発明のさらに別の態様は、3層構造の、化合物Xを異なる速度で放出することのできる医薬圧縮錠を有してなる、化合物Xの制御速度放出システムであって、

－第1層は、水性流体と接触することで速やかに膨潤および／または溶解および／または侵食する重合性物質および補助剤からなる即放性または制御放出処方の化合物Xを有し；

－第2層は、第1層の物質と同じであるかまたは異なり、水性流体と接触することで膨潤および／またはゲル化および／または侵食する重合性物質および補助剤からなる遅延放出処方の化合物Xを有し；

－重合性物質、補助剤、可塑剤、要すれば化合物Xを含有してなる低透過性バリアー型層が第2層を被覆するか、または別に第1層と第2層の間に配置される、システムを提供する。

第1層の重合性物質は、架橋ポリビニルピロリドン、低および中分子量ヒドロ

キシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルデンプン、メタクリル酸

カリウムージビニルベンゼン共重合体、ポリビニルアルコール、デンプン、デンプン誘導体、微結晶性セルロースおよびセルロース誘導体、 $\beta$ -シクロデキストリンおよびデキストリン誘導体から選択できる。

第2層の重合性物質は分子量1000から4000000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量2000から2000000のヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニル重合体、ポリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン、マンナン、キサントラン、アルギン酸およびそれらの誘導体、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの誘導体、ポリ（メチルビニルエーテル／無水マレイン酸）、エチルセルロース、メチルセルロース、およびセルロース誘導体からなる群より選択できる。

第1および第2層の補助剤は、デンプン、予めゲル化したデンプン、リン酸カルシウム、マンニトール、ラクトース、サッカロース、グルコース、ソルビトール、微結晶性セルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、デンプン溶液、エチルセルロース、アラビアガム、トラガントガム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、コロイド状シリカ、モノステアリン酸グリセリル、硬化ヒマシ油、ワックス、ならびにモノー、ピーおよびトリ置換グリセリドからなる群より選択できる。

バリアー型層の重合性物質は、分子量1000から4000000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量2000から2000000のヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニル重合体、ポリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン、マンナン、キサントラン、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよびメチルセルロースからなる群より選択できる。

バリアー型層の補助剤は、モノステアリン酸グリセリル、半合成グリセリド、バルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリ

ウム、タルク、安息香酸ナトリウム、ホウ酸およびコロイド状シリカからなる群より選択できる。

バリヤー型層の可塑剤は硬化ヒマシ油、脂肪酸、トリグリセリドおよびグリセリドの置換体、分子量400から60000のポリオキシエチレングリコールおよびその誘導体からなる群より選択できる。

かかる処方はWO94/06416の概説にしたがって製造できる。

投与形態は化合物Xその物を含有するのが好ましい。

化合物Xの活性用量はおよそ5-125 $\mu$ g（遊離塩基として算定）である。ヒト患者に投与することにより、認識増強剤としての効果は1日用量0.01mg/kg以下、さらに詳細には0.003mg/kg以下、例えば0.00035-0.003mg/kg、0.0007-0.003mg/kg、0.0001-0.0007mg/kgまたは0.00035-0.002mg/kgのごとき0.0001-0.003mg/kg以下で得られることが判明した。

かかる1日投与量を得るのに適した単位用量は、5、12.5、25、50もしくは75 $\mu$ gで1日2回投与するか、または50 $\mu$ gもしくは100 $\mu$ gで1日1回投与する。かかる単位用量は50-70kgの個体に基づいて、遊離塩基として算定した。

適当には、投与形態のインビトロ放出プロファイル、すなわち時間に対して放出される化合物Xの量を、インビボ血漿プロファイル曲線下面積が、5-75 $\mu$ g（遊離塩基として算定）の化合物Xの即放性錠剤を1日2回、慣用的な経口投与の後に得られる曲線下面積と同様であるように選択する。4時間で25-70%放出され、8時間で70-100%放出されるのが好ましい。

本発明の投与形態は哺乳動物におけるアルツハイマー病を包含する痴呆症の治療および／または予防において、アルツハイマー病を患っている、またはアルツハイマー病を発病する危険性のある患者の非アミロイド形成経路に沿ってアミロイド前駆体タンパク質のプロセッシングの亢進のために用いることができる。これらの疾患を、以下、「疾患」と称する。

本発明は、有効量の化合物X、その親遊離塩基またはいずれか他のその医薬上

許容される塩を含有する制御放出経口投与形態を、治療を要する患者に投与することによって「疾患」を治療する方法を提供する。

本発明はさらに「疾患」を治療するための医薬の製造における化合物X、その親遊離塩基またはいずれか他のその医薬上許容される塩を含有する制御放出経口投与形態の使用を提供する。

本発明はまた「疾患」の治療に用いるための化合物X、その親遊離塩基またはいずれか他のその医薬上許容される塩を含有する放出制御経口投与形態を含んでなる医薬組成物をも提供する。

以下の実施例は本発明を説明するものである。

#### 実施例

以下の実施例で、表示されている重量は遊離塩基の重量であり；化合物Xは塩酸塩である。（pfb=pure freebase：純粋な遊離塩基）。メッシュの大きさは米国規格である。

#### 実施例 1（ワックスマトリックス）

|                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| 化合物X                        | 0.005-0.1 mg pfb |
| Gelucire 62/05 (Gattefosse) | 190 mg           |
| プロピレングリコール                  | 10 mg            |

#### 実施例 2（フィルム被覆したペレット）

| 成分                  | mg/カプセル (500 mg) | 機能            |
|---------------------|------------------|---------------|
| 化合物X                | 0.005-0.1 mg pfb | 活性物質          |
| ラクトース               | 300              | 親水性希釈剤        |
| Avicel PH 101 (FMC) | 200              | 不活性ペレットマトリックス |

|                      |             |               |
|----------------------|-------------|---------------|
| フィルム被覆体:             | ペレット核の重量/重量 |               |
| Surelease (Colorcon) | 2 - 10%     | 放出制御重合体コーティング |
| シリコーン・アンチ<br>フォーム    |             | 消泡剤           |

#### 実施例 3（フィルム被覆したペレット）



| 成分            | mg/カプセル (500 mg) | 機能            |
|---------------|------------------|---------------|
| 化合物X          | 0.005-0.1 mg pfb | 活性物質          |
| ラクトース         | 400              | 親水性希釈剤        |
| Avicel PH 101 | 100              | 不活性ペレットマトリックス |

|                   |                 |               |
|-------------------|-----------------|---------------|
| フィルム被覆体:          | ペレット核の重量/重量     |               |
| Aquacoat (FMC)    | 2 - 10%         | 放出制御重合体コーティング |
| シリコーン・アンチ<br>フォーム |                 | 消泡剤           |
| セバシン酸ジブチル         | 20-30% (重合体重量の) | 可塑剤           |

実施例2および3において、顆粒化液体として水を用いて、押し出し/球状化操作によりペレットを製造し、適当な大きさのフラクションをスクリーニングして得る。次いで流動床コーター（底部スプレー）中で2-10%（重量/重量）のSurelease水性分散液（分散液中15%の固体）でペレットを被覆する。

被覆していないペレット（＝即放性ペレット）と適当なコーティングレベルの被覆したペレット（＝徐放性ペレット）とを混合して望ましい放出プロファイルを得て、次いでこれらを硬質ゼラチンカプセルに充填する。

#### 実施例4（マトリックスペレット）

| 成分            | mg/カプセル (500 mg) | 機能            |
|---------------|------------------|---------------|
| 化合物X          | 0.005-0.1 mg pfb | 活性物質          |
| ペヘン酸グリセリル     | 200              | 疎水性マトリックス     |
| Avicel PH 101 | 300              | 不活性ペレットマトリックス |
| ラウリル硫酸ナトリウム   | 0.1              | 湿潤剤           |

顆粒化液体として水およびラウリル硫酸ナトリウムを用いて、押し出し/球状化によりペレットを製造し、適当な大きさのフラクションをスクリーニングして得る。さらに流動床コーター（底部スプレー）中で2-10%（重量/重量）の

重合体水性分散液でペレットを被覆し、さらに放出速度を減じて望ましい放出プロファイルを得ることができる。

#### 実施例5（ヒドロゲルマトリックス）

| 賦形剤                | 重量／重量%            | mg /錠剤   | mg/錠剤  |
|--------------------|-------------------|----------|--------|
| 化合物X               | 0.003-<br>0.07pfb | 0.005pfb | 0.1pfb |
| ヒドロキシプロピルセル<br>ロース | 25                | 37.5     | 37.5   |
| 精製水                | -                 | -        | -      |
| デンプン               | 100まで適量           | 109.5    | 108.5  |
| ステアリン酸マグネシウム       | 2                 | 3.0      | 3.0    |
| 全量                 | 100               | 150      | 150    |

錠剤は以下の方法により製造することができる：

1. 高剪断混合機でデンプンおよびHPCを混和する。
2. 薬物を少量の水に溶解し、混合中の混和物にスプレーする。
3. 少量の水でスプレー装置を洗浄して混合中の混和物に入れる。
4. 十分な水と混合して顆粒化し、中ないし重質の顆粒にする。
5. 顆粒を部分乾燥する。
6. 適当なミルを通してスクリーニングする。
7. 粉砕した顆粒を完全に乾燥する。
8. ステアリン酸マグネシウムで滑らかにする。
9. 目標重量150mgの錠剤に圧縮する。

#### 実施例6（ワックスマトリックス）

| 賦形剤              | 重量／重量%           | mg /錠剤   | mg/錠剤   |
|------------------|------------------|----------|---------|
| 化合物X             | 0.003 to 0.07pfb | 0.005pfb | 0.1pfb  |
| 無水ラクトース          | 100まで適量          | 150まで適量  | 150まで適量 |
| Gelucire 62/05   | 18               | 27.0     | 27.0    |
| ステアリン酸マグネ<br>シウム | 2                | 3.0      | 3.0     |
| 全量               | 100              | 150      | 150     |

錠剤は以下の方法により製造する：

1. 予め薬物を少量のラクトースと混和する。
2. 予め加熱したペレタイザー中で、予め混和した薬物を残りのラクトースおよび所望の%のGelucire 62/05とサンドウィッチ状にする。

3. 所望の大きさのペレットになるまでペレット化する。
4. ペレットを取り出し冷却する。
5. 必要に応じてペレットをスクリーニングする。
6. ペレットを滑らかにする。
7. ペレットを圧縮またはカプセル化する。

#### 実施例 7 (制御放出 2 層錠)

##### 活性層

| 成分              | mg/錠剤           | 機能                 |
|-----------------|-----------------|--------------------|
| 化合物 X           | 0.005-0.1mg pfb | 活性物質               |
| ヒト・ロキブ・ロヒルセルロース | 68.5            | ヒト・ロキブ・ロマトリックス形成物質 |
| マンニトール          | 20              | 可溶性充填剤             |
| エチルセルロース        | 7.5             | 結合剤                |
| (エタノール性溶液で適用)   |                 |                    |
| ステアリン酸マグネシウム    | 2               | 滑沢剤                |
| コロイド性シリカ        | 2               | 潤滑剤                |

##### サポートプラットフォーム

| 成分              | mg/錠剤 | 機能                 |
|-----------------|-------|--------------------|
| ヒト・ロキブ・ロヒルセルロース | 39.75 | ヒト・ロキブ・ロマトリックス形成物質 |
| 硬化ヒマシ油          | 6.5   | 不溶性充填剤             |
| エチルセルロース        | 2.5   | 結合剤                |
| (エタノール性溶液で適用)   |       |                    |
| 黄色酸化鉄色素         | 0.5   | 色素                 |
| ステアリン酸マグネシウム    | 0.5   | 滑沢剤                |
| コロイド性シリカ        | 0.25  | 潤滑剤                |

US5433123に記載のとおり錠剤を製造できる。

#### 実施例 8 (ワックスマトリックス)

| 成分             | 重量／重量%  | 機能         |
|----------------|---------|------------|
| 化合物X           | 0.02pfb | 活性物質       |
| Gelucire 50/02 | 91.5    | ワックスマトリックス |
| Gelucire 50/13 | 5       | ワックスマトリックス |
| プロピレングリコール     | 1.98    | 溶媒         |
| コロイド状シリカ       | 1.5     | 疎水性賦形剤     |
| クエン酸二水素ナトリウム   | 0-1.5   | 安定剤        |

## 方法：

Gelucireワックスをおよそ60℃で溶融した。化合物Xをプロピレングリコールに溶解し、ワックス中に混和した。次いでコロイド状シリカをその中に混和し、混合物をサイズ3の硬質ゼラチンカプセル殻に充填した。

表1：ワックスー充填カプセルの化合物Xの水（クエン酸0%）中における  
放出プロファイル

| 時間（時） | 放出% |
|-------|-----|
| 1     | 13  |
| 3     | 29  |
| 5     | 53  |
| 8     | 73  |

実施例9（エチルセルロース被覆したビーズ）

16-20、20-25または25-30のメッシュサイズのノンパレイユのシュガービーズ  
200mgを用いることができる。以下の組成の薬物層溶液を用いた。

| 成分            | 重量／重量%        | Function |
|---------------|---------------|----------|
| 化合物X          | 0.003-0.05pfb | 活性物質     |
| Opadry® Clear | 3             | 結合剤      |
| クエン酸二水素ナトリウム  | 1.5           | 安定剤      |
| 精製水           | 適量            |          |
| 全量            | 100           |          |

シールコーティング溶液：Opadry® Clear (YS-1-9025A) を精製水 900 g に溶解して固体濃度 10% の Opadry® Clear の精製水溶液を作った。

重合体コーティング：以下の組成のエチルセルロース (Surelease®) 含有重合体コーティング分散液を作り、これを用いてシールコーティングしたビーズを 10% ~ 25%、とりわけ 10、12、15、17、22 および 25% の重量増になるように重合体被覆した。

| 成分         | 重量/重量%     | 機能                        |
|------------|------------|---------------------------|
| Surelease® | 60 (固体25%) | 可塑剤を含有する<br>放出制御重合体コーティング |
| 精製水        | 適量         |                           |
| 全量         | 100        |                           |

Niro STREA-1 流動床乾燥機を用いて 25 - 30 メッシュのノンパレイユビーズに薬物溶液を積層させて、200 mg のノンパレイユビーズに遊離塩基として 100  $\mu$ g の薬物が積層するように薬物積層ビーズを製造した。薬物積層ビーズを Opadry® Clear シールコーティング溶液で 3% の重量増になるようにシールコーティングし、即放性ビーズを製造した。即放性ビーズの一部を Surelease® コーティング分散液で 10% から 25% の重量増になるように重合体被覆した。重合体被覆したビーズを Opadry® Clear シールコーティング溶液で 2% の重量増になるようにシールコーティングして最終的な重合体コーティングビーズを製造した。

表 2. エチルセルロース被覆したビーズの 10 - 25 重量% の化合物 X の

水中放出プロファイル範囲

| 時間(時) | 放出%    |
|-------|--------|
| 1     | 0.8-36 |
| 2     | 5-57   |
| 4     | 13-75  |
| 8     | 18-91  |

実施例 10 (エチルセルロース被覆したビーズ)

16-20、20-25または25-30メッシュの大きさのノンパレイユビーズ200mgを用いることができる。以下の組成の薬物層溶液を用いた：

| 成分            | 重量／重量%        | 機能   |
|---------------|---------------|------|
| 化合物X          | 0.003-0.05pfb | 活性物質 |
| Opadry® Clear | 3             | 結合剤  |
| クエン酸二水素ナトリウム  | 1.5           | 安定剤  |

|     |     |
|-----|-----|
| 精製水 | 適量  |
| 全量  | 100 |

シールコーティング：以下の組成のオイドラギットL30D-55含有シールコーティング分散液を作り、これを用いて薬物積層ビーズを4%の重量増になるようにシールコーティングした。

| 成分             | 重量／重量%     | 機能           |
|----------------|------------|--------------|
| オイドラギットL30D-55 | 45（固体で30%） | 重合性シールコーティング |
| クエン酸トリエチル      | 2.02       | 可塑剤          |
| タルク            | 3.10       | 抗粘着剤         |
| 精製水            | 適量         |              |
| 全量             | 100        |              |

重合体コーティング：以下の組成のエチルセルロース(Surelease®)含有重合体コーティング分散液を作り、これを用いてシールコーティングビーズを10%から25%の重量増になるように重合体被覆した。

| 成分         | 重量／重量%     | 機能                  |
|------------|------------|---------------------|
| Surelease® | 60（固体で25%） | 可塑剤を含む放出制御重合体コーティング |
| 精製水        | 適量         |                     |
| 全量         | 100        |                     |

Niro STREA-1流動床乾燥機を用いて25-30メッシュのノンパレイユビーズに薬物溶液を積層して、200mgのノンパレイユビーズに遊離塩基として薬物を100μg積層するように薬物積層ビーズを製造した。薬物積層ビーズをオイド

ラギット L 3 0 D - 5 5 シールコーティング分散液で 4 % の重量増になるようにシールコーティングし、即放性ビーズを製造した。即放性ビーズの一部を

Surelease®コーティング分散液で 1 0 % から 2 5 % の重量増になるように重合体被覆した。重合体コーティングビーズを Opadry® Clear シールコーティング溶液で 2 % の重量増になるようにシールコーティングして最終的な重合体コーティングビーズを製造した。

表 3. オイドラギット (登録商標) L 3 0 D シール被覆 / エチルセルロース被覆したビーズの化合物 X の水中での放出プロファイル

| 時間(時) | 放出%、10% Surelease |
|-------|-------------------|
| 0.5   | 1.5               |
| 1     | 5                 |
| 2     | 20                |
| 4     | 39                |
| 6     | 49                |
| 8     | 56                |

#### 実施例 1 1 (エチルセルロース被覆したビーズ)

1 6 - 2 0、2 0 - 2 5 または 2 5 - 3 0 メッシュの大きさのノンバレイユビーズ 2 0 0 mg を用いることができる。以下の組成の薬物積層溶液を用いた:

| 成分            | 重量/重量%        | 機能   |
|---------------|---------------|------|
| 化合物 X         | 0.003-0.05pfb | 活性物質 |
| Opadry® Clear | 3             | 結合剤  |
| クエン酸二水素ナトリウム  | 1.5           | 安定剤  |
| 精製水           | 適量            |      |
| 全量            | 100           |      |

シールコーティング溶液: Opadry® Clear (YS-1-9025A) 1 0 0 g を精製水 9 0 0 g に溶解して精製水中固体濃度 1 0 % の Opadry® Clear 溶液を作った。

重合体コーティング: 以下の組成のエチルセルロース (Aquacoat®) 含有重合体

コーティング分散液を作り、これを用いてシールコーティングビーズを10%の重量増になるように重合体被覆した。

| 成分        | 重量/重量%     | 機能            |
|-----------|------------|---------------|
| Aquacoat® | 50(固体で30%) | 放出制御重合体コーティング |
| クエン酸トリエチル | 2.02       | 可塑剤           |
| 精製水       | 適量         |               |
| 全量        | 100        |               |

Niro STREA-1流動床乾燥機を用いて25-30メッシュのノンパレイユビーズに薬物溶液を積層して、200mgのノンパレイユビーズに遊離塩基として100 $\mu$ gの薬物が積層されるように薬物積層ビーズを製造した。薬物積層ビーズをOpadry® Clear シールコーティング溶液で3%の重量増になるようにシールコーティングし、即放性ビーズを製造した。即放性ビーズの一部をAquacoat®コーティング分散液で10%の重量増になるように重合体被覆した。重合体コーティングビーズをOpadry® Clearシールコーティング溶液で2%の重量増になるようにシールコーティングして最終的な重合体コーティングビーズを製造した。

#### 実施例12 (Eudragit被覆したビーズ)

16-20、20-25または25-30メッシュの大きさのノンパレイユビーズ200mgを用いることができる。以下の組成の薬物積層溶液を用いた：

| 成分            | 重量/重量%        | 機能   |
|---------------|---------------|------|
| 化合物X          | 0.003-0.05pfb | 活性物質 |
| Opadry® Clear | 3             | 結合剤  |
| クエン酸二水素ナトリウム  | 1.5           | 安定剤  |
| 精製水           | 適量            |      |
| 全量            | 100           |      |

シールコーティング溶液：Opadry® Clear(YS-1-9025A)100gを精製水900gに溶解して精製水中固体濃度10%のOpadry® Clear溶液を作った。

重合体コーティング：以下の組成のオイドラギット（登録商標）RSまたはRS/RL含有重合体コーティング分散液を作り、これを用いてシールコーティン



グビーズを10%の重量増になるように重合体被覆した。

| 成分               | 重量/重量%      | 機能            |
|------------------|-------------|---------------|
| Eudragit® RS 30D | 45 (固体で30%) | 放出制御重合体コーティング |
| クエン酸トリエチル        | 2.02        | 可塑剤           |
| タルク              | 3.10        | 抗粘着剤          |
| 精製水              | 適量          |               |
| 全量               | 100         |               |

または

| 成分               | 重量/重量%      | 機能            |
|------------------|-------------|---------------|
| Eudragit® RS 30D | 36 (固体で30%) | 放出制御重合体コーティング |
| Eudragit® RL 30D | 9 (固体で30%)  | 放出制御重合体コーティング |
| クエン酸トリエチル        | 2.02        | 可塑剤           |
| タルク              | 3.10        | 抗粘着剤          |
| 精製水              | 適量          |               |
| 全量               | 100         |               |

Niro STREA-1流動床乾燥機を用いて25-30メッシュのノンパレイユビーズに薬物溶液を積層して、200mgのノンパレイユビーズに遊離塩基として100  $\mu$ gの薬物が積層するように薬物積層ビーズを製造した。薬物積層ビーズをOpadry® Clear シールコーティング溶液で3%の重量増になるようにシールコーティングし、即放性ビーズを製造した。即放性ビーズの一部をオイドラギット（登録商標）RSまたはRS/RLコーティング分散液で10%の重量増になるように重合体被覆した。重合体コーティングビーズをOpadry® Clearシールコーティング溶液で2%の重量増になるようにシールコーティングして最終的な重合体コーティングビーズを製造した。

表4. オイドラギット（登録商標）RS/RL被覆したビーズの化合物Xの水  
中放出プロファイル

時間(時)          放出%

|     |     |
|-----|-----|
| 0.5 | 0.2 |
| 1   | 0.3 |
| 2   | 0.4 |
| 4   | 1.9 |
| 6   | 13  |
| 8   | 20  |

### 実施例 1 3 (Methocel被覆したビーズ)

16-20、20-25または25-30メッシュの大きさのノンパレイユビーズ200mgを用いることができる。以下の組成の薬物層溶液を用いた：

| 成分           | 重量／重量%        | 機能                |
|--------------|---------------|-------------------|
| 化合物X         | 0.003-0.05pfb | 活性物質              |
| Methocel E4M | 15            | 放出制御重合性<br>コーティング |
| クエン酸二水素ナトリウム | 1.5           | 安定剤               |
| 精製水          | 適量            |                   |
| 全量           | 100           |                   |

シールコーティング溶液：Opadry® Clear(YS-1-9025A)100gを精製水900gに溶解して精製水中固体濃度10%のOpadry® Clear溶液を作った。

### 実施例 1 4 (遅延剤を含むエチルセルロース被覆したビーズ)

16-20、20-25または25-30メッシュの大きさのノンパレイユビーズ200mgを用いることができる。以下の組成の薬物層溶液を用いた：

| 成分            | 重量／重量%        | 機能   |
|---------------|---------------|------|
| 化合物X          | 0.003-0.05pfb | 活性物質 |
| Opadry® Clear | 1.5           | 結合剤  |
| Surelease®    | 1.5           | 遅延剤  |
| クエン酸二水素ナトリウム  | 1.5           | 安定剤  |
| 精製水           | 適量            |      |
| 全量            | 100           |      |

シールコーティング溶液：Opadry® Clear (YS-1-9025A) 100 g を精製水 900 g に溶解して精製水中固体濃度 10 % の Opadry® Clear 溶液を作った。

重合体コーティング：以下の組成のエチルセルロース (Surelease®) 含有重合体

コーティング分散液を作り、これを用いてシールコーティングビーズを 10 % の重量増になるように重合体被覆した。

| 成分         | 重量／重量%      | 機能                        |
|------------|-------------|---------------------------|
| Surelease® | 60 (固体で25%) | 可塑剤を含有する<br>放出制御重合性コーティング |
| 精製水        | 適量          |                           |
| 全量         | 100         |                           |

Niro STREA-1 流動床乾燥機を用いて 25 - 30 メッシュのノンパレイユビーズに薬物溶液を積層して、200 mg のノンパレイユビーズに遊離塩基として 100  $\mu$  g の薬物を積層するように薬物積層ビーズを製造した。薬物積層ビーズを Opadry® Clear シールコーティング溶液で 3 % の重量増になるようにシールコーティングし、即放性ビーズを製造した。即放性ビーズの一部を Surelease® コーティング分散液で 10 % の重量増になるように重合体被覆した。重合体被覆したビーズを Opadry® Clear コーティング溶液で 2 % の重量増になるようにシールコーティングして最終的な重合体被覆ビーズを製造した。

表 5. 遅延剤を含有するエチルセルロース被覆ビーズの化合物 X の

水中放出プロファイル

| 時間 (時) | 放出%   |       |
|--------|-------|-------|
|        | 遅延剤なし | 遅延剤あり |
| 0.5    | 12    | 8     |
| 1      | 37    | 22    |
| 2      | 57    | 35    |
| 4      | 73    | 48    |
| 6      | 85    | 53    |

実施例 15 (腸溶被覆したビーズ)

16-20、20-25または25-30のメッシュサイズのノンパレイユビーズ 200 mgを用いることができる。以下の組成の薬物層溶液を用いた：

| 成分            | 重量／重量%        | 機能  |
|---------------|---------------|-----|
| 化合物 X         | 0.003-0.05pfb | 活性  |
| Opadry® Clear | 3             | 結合剤 |
| クエン酸二水素ナトリウム  | 1.5           | 安定剤 |
| 精製水           | 適量            |     |
| 全量            | 100           |     |

シールコーティング溶液：Opadry® Clear (YS-1-9025A) 100 g を精製水 900 g に溶解して精製水中固体濃度 10 % の Opadry® Clear 溶液を作った。

重合体コーティング：以下の組成のオイドラギット（登録商標）L30D-55 含有重合体コーティング分散液を作り、これを用いてシールコーティングビーズを 20 % の重量増になるように重合体被覆した。

| 成分                | 重量／重量%         | 機能             |
|-------------------|----------------|----------------|
| Eudragit® L30D-55 | 45.00 (固体で30%) | 腸溶 (pH依存性) 重合体 |
| クエン酸トリエチル         | 2.02           | 可塑剤            |
| タルク               | 3.10           | 抗粘着剤           |
| 精製水               | 適量             |                |
| 全量                | 100            |                |

Niro STREA-1 流動床乾燥機を用いて 25-30 メッシュのノンパレイユビーズに薬物溶液を積層して、200 mg のノンパレイユビーズに遊離塩基として 100  $\mu$ g の薬物が積層するように薬物積層ビーズを製造した。薬物積層ビーズを Opadry®

Clear シールコーティング溶液で 3 % の重量増になるようにシールコーティングし、即放性ビーズを製造した。即放性ビーズの一部をオイドラギット（登録商標）腸溶コーティング分散液で 20 % の重量増になるように腸溶被覆した。腸溶被覆

したビーズをOpadry® Clearシールコーティング溶液で2%の重量増になるよう

にシールコーティングして最終的な腸溶被覆ビーズを製造した。

#### 実施例16 (マトリックス錠剤)

| 成分                       | mg/錠剤        | 機能               |
|--------------------------|--------------|------------------|
| 化合物X                     | 0.005-0.1pfb | 活性物質             |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース E4M CR | 75.0         | ヒドロゲルマトリックス      |
| クエン酸二水素ナトリウム             | 3.00         | 安定剤              |
| ラクトース、Fast Flo           | 70.38        | 親水性希釈剤           |
| ステアリン酸マグネシウム             | 1.50         | 滑沢剤              |
| Opadry® White            | 2.25         | シールコーティング<br>重合体 |

シールコーティング溶液：Opadry® Clear(YS-1-9025A) 100 gを精製水900 gに溶解して精製水中固体濃度10%のOpadry® Clear溶液を作った。

重合体コーティング：以下の組成のエチルセルロース(Surelease®)含有重合体

コーティング分散液を作り、シールコーティングビーズを10%の重量増になるように重合体被覆するのに用いた。

| 成分         | 重量/重量%      | 機能                        |
|------------|-------------|---------------------------|
| Surelease® | 60 (固体で25%) | 可塑剤を含有する<br>放出制御重合性コーティング |
| 精製水        | 適量          |                           |
| 全量         | 100         |                           |

Vector LDCSパンを用いて錠剤核700 gをOpadry® Clearシールコーティング溶液で3%重量増になるように被覆した。次いでSurelease®コーティング分散

液を用いてシールコーティングした錠剤を4%重量増になるように重合体被覆した。

表6. マトリックス錠剤の化合物Xの水中放出プロファイル

| 時間(時) | 溶解% |
|-------|-----|
| 1     | 8   |
| 2     | 30  |
| 4     | 58  |
| 8     | 96  |

実施例 17 (制御放出 2 層錠)

## 活性物質層

| 成分           | mg/錠剤           | 機能           |
|--------------|-----------------|--------------|
| 化合物 X        | 0.005-0.1mg pfb | 活性物質         |
| Methocel K4M | 15.00           | ヒドロゲル<br>重合体 |
| ラクトース水和物     | 62.0            | 親水性充填剤       |
| ポリビニルピロリドン   | 3.0             | 結合剤          |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.0             | 疎水性滑沢剤       |
| Syloid 244   | 1.0             | 親水性潤滑剤       |

## サポートプラットフォーム

| 成分            | mg/錠剤 | 機能       |
|---------------|-------|----------|
| Compritol 888 | 15.0  | 可塑剤      |
| ラクトース水和物      | 29.0  | 親水性充填剤   |
| ポリビニルピロリドン    | 4.0   | 結合剤      |
| ステアリン酸マグネシウム  | 1.5   | 疎水性滑沢剤   |
| Methocel E5   | 29.4  | ヒドロゲル重合体 |
| 酸化鉄           | 0.1   | 着色剤      |

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/GB 97/02418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of database used, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | WO 95 31457 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC<br>;KEOGH JOHN (GB); BORRETT GARY THOMAS<br>(GB);) 23 November 1995<br>see page 8, line 31 - line 36<br>---                      | 1-7, 15,<br>17, 19-22 |
| X          | WO 96 12486 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC<br>;MARKWELL ROGER EDWARD (GB); HAWKINS<br>JULIE) 2 May 1996<br>cited in the application<br>see page 2, line 11 - line 23<br>--- | 1-7,<br>15-23         |
| X          | EP 8 392 803 A (BEECHAM GROUP PLC) 17<br>October 1990<br>cited in the application<br>see page 10, line 39 - line 43<br>---   | 1-7, 15,<br>17, 19-22 |
|            | -/--   |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 1998

Date of mailing of the international search report

24.04.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patenkam 2  
M - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/GB 97/02418

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| P,X  | WO 97 04750 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC<br>;NAPPER JAMES ALBERT (GB); MORTIMER NEIL<br>(G) 13 February 1997<br>see page 3, line 21 - line 24<br>----- | 1-7,15,<br>17,19-22   |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB 97/02418**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International Application No. **PCT/GB 97/02418****FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Remark : Although claims 15, 16, 21-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body , the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/GB 97/02418

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9531457 A                              | 23-11-95            | EP 0759920 A               | 05-03-97            |
|   |                     | JP 10590120 T              | 06-01-98            |
|   |                     | US 5675007 A               | 07-10-97            |
| WO 9612486 A                              | 02-05-96            | AU 3843195 A               | 15-05-96            |
|   |                     | CZ 9701251 A               | 16-07-97            |
|   |                     | EP 0786998 A               | 06-08-97            |
|   |                     | NO 971899 A                | 24-04-97            |
|   |                     | SK 50497 A                 | 10-09-97            |
| EP 0392803 A                              | 17-10-90            | AU 619969 B                | 06-02-92            |
|   |                     | AU 5315990 A               | 18-10-90            |
|   |                     | CA 2014379 A               | 13-10-90            |
|   |                     | JP 9188678 A               | 22-07-97            |
|   |                     | JP 9188679 A               | 22-07-97            |
|   |                     | JP 2665818 B               | 22-10-97            |
|   |                     | JP 3007285 A               | 14-01-91            |
|   |                     | PT 93753 A,B               | 20-11-90            |
|   |                     | US RE35593 E               | 19-08-97            |
| WO 9704750 A                              | 13-02-97            | US 5278170 A               | 11-01-94            |
|   |                     | AU 6738496 A               | 26-02-97            |

## フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S D, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, F I, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, M W, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72) 発明者 ミロソビッチ, スーザン・マリー  
アメリカ合衆国19426-0989ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス5089、サウス・カレッジビル・ロード1250番、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ

(72) 発明者 マルドゥーン, ウィリアム  
アメリカ合衆国19426-0989ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス5089、サウス・カレッジビル・ロード1250番、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ

(72) 発明者 ナッバー, ジェイムズ・アルバート  
イギリス、シーエム19・5エイダブリュ一、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ

(72) 発明者 ルソー, ローレンス  
イギリス、シーエム19・5エイダブリュ一、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ

(72) 発明者 サウアー, ジョゼフ  
アメリカ合衆国19426-0989ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス5089、サウス・カレッジビル・ロード1250番、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ